

[Cited Reference 5]

(TRANSLATION)

Japanese Patent Office

Japanese Phase International PCT Publication (kohyo) No. Hei. 6 - 507617

Publication Date: September 1, 1994

Application No. Hei. 4 - 509777

Application Date: May 14, 1992

Date of Submitting the Translation: November 10, 1993

International Application No. PCT / DK92 / 00160

International Laid - Open No. WO92 / 20327

International Laid - Open Date: November 26, 1992

Priority Claim Number: 3706

Priority Date: July 31, 1991

County of Priority Claim: Iceland (IS)

Priority Claim Number: 181/92

Priority Date: February 13, 1992

County of Priority Claim: Denmark (DK)

Applicant: Burgmann Ole (phonetic)

Applicant: Snulason Ernia (phonetic)

Inventor: Snulason Ernia (phonetic)

Title of Invention: Treatment of fatigue syndromes

[Abstract]

The use of a medically acceptable cholin esterase repressor or the prodrug thereof for the treatment of fatigue syndromes including chronic fatigue syndromes, after - infection fatigue syndromes, such a type of fatigue syndromes having the relation with the infection of human immune deficiency syndrome virus (HIV) or preeclampsia. Preferably the present acetyl cholinesterase repressor selectively is such a type that may act substantially to the position of the nicotinic receptor and has selectivity to acetyl cholinesterase rather than to butyl cholinesterase and, for example, is galantamine or the derivative of galantamine.

(19)日本国特許庁 (J P),

(12) 公表特許公報 (A)

(11)特許出願公表番号

特表平6-507617

第3部門第2区分

(43)公表日 平成6年(1994)9月1日

(51)Int.Cl. ⁸	識別記号	庁内整理番号	F I
A 6 1 K 45/00		8415-4C	
31/40	A D D	7431-4C	
31/435	A B D	7431-4C	
31/55	A E D	7431-4C	
31/645		7431-4C	

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 19 頁) 最終頁に続く

(21)出願番号	特願平4-509777	(71)出願人	ブルグマン オレ
(86) (22)出願日	平成4年(1992)5月14日		デンマーク国 シャルロテンランド ディー
(85)翻訳文提出日	平成5年(1993)11月10日		ーケー-2920 ビンデスボルスベジ 18
(86)国際出願番号	P C T / D K 9 2 / 0 0 1 6 0	(71)出願人	スノラソン エルニア
(87)国際公開番号	W O 9 2 / 2 0 3 2 7		アイスランド国 レイキャビク アイエス
(87)国際公開日	平成4年(1992)11月26日		-105 スチガリド 80
(31)優先権主張番号	3-7 0 6	(72)発明者	スノラソン エルニア
(32)優先日	1991年7月31日		アイスランド国 レイキャビク アイエス
(33)優先権主張国	アイスランド (I S)		-105 スチガリド 80
(31)優先権主張番号	1 8 1 / 9 2	(74)代理人	弁理士 重野 剛
(32)優先日	1992年2月13日		
(33)優先権主張国	デンマーク (D K)		

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 疲労症候群の治療

(57)【要約】

慢性疲労症候群、感染後疲労症候群、ヒト免疫不全症ウイルス (H I V) への感染あるいは子癇前症と関連を有する疲労症候群を含む疲労症候群を治療するために、薬物として許容されるコリンエステラーゼ阻害剤あるいはそのプロドラッグを使用すること。当のアセチルコリンエステラーゼ阻害剤は好ましくは実質的にニコチン性受容体の部位に選択的に作用し、ブチリルコリンエステラーゼに対してよりもアセチルコリンエステラーゼに対して選択性を有しているものであり、たとえばガラントミンあるいはガラントミンの誘導体である。

特表平6-507617 (2)

請求の範囲

1. 疲労症候群を治療するための薬物として許容される組成物を調製するために、薬物として許容されるコリンエステラーゼ阻害剤あるいはそのプロドラッグを用いること。

2. 当の疲労症候群が重篤の疲労症候群であるところの、請求範囲1に基づく使用法。

3. 当の疲労症候群が慢性疲労症候群であるところの、請求範囲1に基づく使用法。

4. 疲労症候群に加えて、慢性疲労症候群が睡眠障害、筋痛、気分に関する障害、集中力の欠如ならびに眩暈感の中から選ばれた一つ若しくは複数の症状を含むところの、請求範囲3に基づく使用法。

5. 当の疲労症候群が感染後疲労症候群であるところの、請求範囲1に基づく使用法。

6. 当の疲労症候群がヒト免疫不全症ウイルス(HIV)への感染に関連を有する疲労症候群であるところの、請求範囲1に基づく使用法。

7. 当の疲労症候群が子癇前症に関連を有する疲労症候群であるところの、請求範囲1に基づく使用法。

7. 当のコリンエステラーゼ阻害剤がガラントミンおよびガラントミンの誘導体類、ノルガラントミン類およびノルガラントミンの誘導体類、エビガラントミンおよびエビガラントミンの誘導体類、フィゾスチグミン、タクリンおよびタクリン系化合物、ファスチキュリン(fasciculon)、メトリフォネート(metrifonate)、ヘプチルフィゾスチグミン、ノ

13. 成人に対して10mgの量で投与した場合に当のアセチルコリンエステラーゼがその成人からの赤血球におけるアセチルコリンエステラーゼ活性を少なくとも50%阻害する阻害剤であるところの、請求範囲12に基づく使用法。

14. 当のコリンエステラーゼ阻害剤がヒトの血液脳関門を通過する能力を有している阻害剤であるところの、上記の各請求範囲のいずれかに基づく使用法。

15. 人間に対して投与した場合に当のコリンエステラーゼ阻害剤が人間におけるコルチゾールのレベルを上昇させる阻害剤であるところの、上記の請求範囲のいずれかに基づく使用法。

17. 機能的に等価の化合物が、血液脳関門を通過する能力を有しており、ブチリルコリンエステラーゼと比較してアセチルコリンエステラーゼに対して少なくとも10倍の選択性を有しているアセチルコリンエステラーゼ阻害剤である化合物であるところの、請求範囲18に基づく使用法。

18. 疲労症候群を治療するための薬物として許容される組成物を調製するためにガラントミンあるいはガラントミンの塩あるいはガラントミンの誘導体を使用すること。

19. 当の化合物が一般式Iで示されるガラントミンの誘導体であるところの、請求範囲18に基づく使用法。

ルビドスチグミン、ノルネオスチグミンならびにフバジン(Usuperzine)、あるいはこれらのプロドラッグの中から選び出されたものであるところの、請求範囲1〜6のいずれかに基づく使用法。

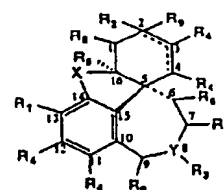
8. 当のコリンエステラーゼ阻害剤が実質的にニコチン性受容体の活性部位において選択的に作用を及ぼすアセチルコリンエステラーゼ阻害剤であるところの、請求範囲1に基づく使用法。

9. 当のアセチルコリンエステラーゼ阻害剤がブチリルコリンエステラーゼと比較してアセチルコリンエステラーゼに対して少なくとも10倍の選択性を有している阻害剤であるところの、請求範囲1に基づく使用法。

10. 当のアセチルコリンエステラーゼ阻害剤がブチリルコリンエステラーゼと比較してアセチルコリンエステラーゼに対して少なくとも20倍の選択性を有している阻害剤であるところの、請求範囲9に基づく使用法。

11. 当のアセチルコリンエステラーゼ阻害剤がブチリルコリンエステラーゼと比較してアセチルコリンエステラーゼに対して少なくとも40倍の選択性を有している阻害剤であるところの、請求範囲9に基づく使用法。

12. 健常な成人に対して10mgの量を投与した場合に当のアセチルコリンエステラーゼ阻害剤がその成人からの赤血球におけるアセチルコリンエステラーゼ活性を少なくとも40%阻害し、且つその成人からの赤血球におけるブチリルコリンエステラーゼを実質的に阻害することのない阻害剤であるところの、請求範囲8に基づく使用法。



特表平6-507617 (3)

R₁は水素、炭素数が1～6の直鎖または枝分かれしたアルキル基、シクロアルキルメチル基、フェニル基、R₂が置換されているフェニル基、アルキルフェニル基、R₃が置換されているアルキルフェニル基、α-ないしはβ-フリル基、α-ないしはβ-チエニル基、テニル基、ピリジニル基、ピラジニル基ならびにピリミジニル基の中から選択されるヘテロ環基、アルキルヘテロ環基、あるいはR₄がアルキル基またはアルコキシ基であることを条件とするR₅が置換されているヘテロ環基。

各R₆は個別に水素、水酸基、スルヒドリル基、アルキル基、アリール基、アルアルキル基、アルコキシ基、メルカプトアルキル基、アリールオキシ基、チオアリールオキシ基、アルカリルオキシ(alkaryloxy)基、メルカプトアルカリルオキシ(mercaptalkaryloxy)基、ニトロ基、アミノ基、N-アルキルアミノ基、N-アリールアミノ基、N-アルカリルアミノ(N-alkarylenino)基、フルオロ基、クロロ基、ブロモ基、ヨード基、トリメチルフルオロメチルの中から選択されるものである。

R₇はR₈と同じグループの中から選択される。

R₉は水素、ハロゲン、トリフルオロメチル基、あるいは炭素数が1～4のアルキル基である。ただし、R₉は7または9に位置しており、好ましくはハロゲンでないことを条件とする。

R₁₀はR₁₁と同じグループの中から選択されるか、あるいは炭素数が1～2のヒドロキシアルキル基であってもよい。

R₁₂は水素あるいはヒドロキシメチル基である。

上式においてR₁およびR₂は同一のもの若しくは異なるものであり、それぞれ水素原子あるいは低級アルカノイル基のようなシル基を意味しており、たとえばアセチル基であり、あるいはたとえばメチル、エチル、プロピルまたはイソプロピルなどの直鎖あるいは枝分かれしたアルキル基である。

R₃は直鎖または枝分かれしたアルキル基、アルケニル基あるいはアルカリル(alkaryl)基であり、これらの基は任意にハロゲン原子、あるいはシクロアルキル基、水酸基、アルコキシ基、ニトロ基、アミノ基、アミノアルキル基、アシルアミノ基、ヘテロアリール基、ヘテロアリールアルキル基、アロイル基、アロイルアルキル基、あるいはシアノ基により置き換えられる。

R₄は四つの環状骨格を形成している炭素の少なくとも一つに結合している水素原子あるいはハロゲン原子を意味している。ただしR₄が窒素原子に隣接した位置に存在している場合は、R₄は好ましくはハロゲン原子、ならびにたとえば臭化水素酸塩、塩酸塩などのハロゲンの塩、硫酸メチルあるいはメチオゲイドとは異なるものであることを条件とする。

21. ガランタミンの塩が臭化水素酸ガランタミンであるところの、請求範囲18～20のいずれかに基づく使用法。

22. 当の疫労症候群が重症の疫労症候群であるところの、請求範囲18～21のいずれかに基づく使用法。

23. 当の疫労症候群が慢性疫労症候群であるところの、請求範囲22に基づく使用法。

24. 当の疫労症候群に加えて、慢性疫労症候群が聴覚障害、筋痛、気分に関する障害、

R₁は水素あるいは炭素数が1～6のアルキル基であり、またはR₁が水酸基の場合にはR₁は式Iの一部であってもよく、その場合にはR₁は水素でありR₂は結合部(linking band)である。あるいは

R₁およびR₂は合わさってセミカルバゾン形成していてもよい。

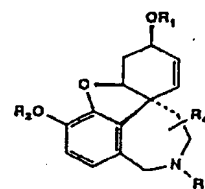
Xは酸素あるいはNR₃である。

Yは窒素あるいはリンであり。

ならびにそのメチレンジオキシ誘導体である。ただしこれはXが酸素である場合は、R₁はR₂がメトキシ基であればメチル基ではなく、R₁は水酸基であり、そしてR₂はすべて水素であることを条件とする。

あるいは、薬物として許容される酸が加入された、これらの化合物の塩類。

20. 当の化合物が式IIの構造を有しているガランタミンあるいはガランタミンの誘導体であるところの、請求範囲18に基づく使用法。



II

集中力の欠如、注意感の中から選ばれた一つまたは複数の症状を含むところの、請求範囲23に基づく使用法。

25. 当の疫労症候群が感染後疫労症候群であるところの、請求範囲22に基づく使用法。

26. 当の疫労症候群がヒト免疫不全症ウイルス(HIV)への感染に関連を有している疫労症候群であるところの、請求範囲22に基づく使用法。

27. 当の疫労症候群が子癇前症に関連を有している疫労症候群であるところの、請求範囲22に基づく使用法。

28. ガランタミンの誘導体が人間の血液脳関門を通過することのできる誘導体であるところの、請求範囲18～27のいずれかに基づく使用法。

29. コリンエステラーゼ阻害剤あるいはガランタミンあるいはガランタミンの塩あるいはガランタミンの誘導体が錠剤、カプセル、有効成分を有しているマイクロカプセルを内包している徐放性カプセル、溶液または懸濁液、経皮的に処置するための硬膏、あるいは坐剤である薬物組成物の形態において投与されるところの、請求範囲1～28のいずれかに基づく使用法。

30. コリンエステラーゼ阻害剤あるいはガランタミンあるいはガランタミンの塩あるいはガランタミンの誘導体が、たとえば5～1000mgの臭化水素酸ガランタミンと等しい1日あたり0.1～1000mgの量の臭化水素酸ガランタミンと効力の等しい用量において経口投与されるところの、請求範囲1～28のいずれかに基づく使用法。

明 細 書

疲労症候群の治療

発明の要約

本発明は疲労症候群、特に慢性疲労症候群(CFS)、感染後疲労症候群、ヒト免疫不全症ウイルスへの感染に関連を有する疲労などの慢性疲労症候群、ならびに予備状態に関連を有する疲労などに関連した症候群の治療に適した薬物組成を調製するために、薬物として許容されるアセチルコリンエステラーゼ阻害剤(抑制剤)類を使用することに関するものである。望ましくは、このコリンエステラーゼ阻害剤類は臭化水素酸ガラントミンなどの人間の血液脳関門を通過する能力を有している一連のニコチン性アセチルコリンエステラーゼ阻害剤類の中から選びだされるものとする。

発明の詳細な説明

疲労症候群

疲労症候群とは疲労(あるいは倦怠(tiredness)および消耗(weariness)を含む疲労の同義語)が原因不明の主要な症状であるものとされる状態を意味している。すなわち、疲労の原因であるものと認知される潜在的な疾患がまったく存在していない状態を意味している。疲労には二つの形態があることが、すなわち精神的疲労と肉体的疲労があることが広く報告されている。この場合、精神的疲労は動機付けおよび警戒心の欠如を特徴とする主観的感覚であり、肉体的疲労は体力が欠如しているものとして感じられるものであり、しばしば筋肉において感じられる。

ある一つの症状として見なされるためには、疲労とは人が自ら訴えるものでなければなら

ず、また人間が機能を営むことに影響を及ぼすものでなければならず、また労作とのバランスを欠いたものでなければならない。そのうえ、疲労は以前の状態からの明確な変化を呈するものであり持続性のものでなければならず、あるいは間欠性のものである場合は、半分以上の時間において存在しているものでなければならない。

31. コリンエステラーゼ阻害剤が、たとえば1日あたり50〜300mgと置った、1日あたり10〜500mgの範囲の臭化水素酸ガラントミンと効力の等しい用量において投与されるところの、請求範囲30に基づく使用法。

32. コリンエステラーゼ阻害剤が1日あたり10〜50mgの臭化水素酸ガラントミンと効力の等しい用量において、特に10〜30mgの臭化水素酸ガラントミンと効力の等しい用量において投与されるところの、請求範囲31に基づく使用法。

32. コリンエステラーゼ阻害剤が1日あたり5〜2000mgの臭化水素酸ガラントミンと効力の等しい用量において経口投与されるところの、請求範囲1〜28のいずれかに基づく使用法。

33. コリンエステラーゼ阻害剤が1日あたり10〜500mgの臭化水素酸ガラントミンと効力の等しい用量において投与されるところの、請求範囲32に基づく使用法。

34. コリンエステラーゼ阻害剤が、たとえば1日あたり10〜30mgの臭化水素酸ガラントミンと置った、1日あたり10〜50mgの臭化水素酸ガラントミンと効力の等しい用量において投与されるところの、請求範囲33に基づく使用。

ず、また人間が機能を営むことに影響を及ぼすものでなければならず、また労作とのバランスを欠いたものでなければならない。そのうえ、疲労は以前の状態からの明確な変化を呈するものであり持続性のものでなければならず、あるいは間欠性のものである場合は、半分以上の時間において存在しているものでなければならない。

疲労は沈んだ気分および関心の欠如と区別されなければならない。疲労の症状は生理学的あるいは心理学的テストで測定されるような行動(performance)における障害と混同されてはならない。疲労の生理学的定義は筋力が低下すること、あるいは力を生み出すことができない状態である。

疲労症候群が「真に」独立した一つの疾患であるものと考えられるようになり、或る潜在的な疾患が原因となっているものではないばかりか、神経症患者または心気症患者からの診断でもないものとして考えられるようになったのはごく最近のことである。療法を見出すためにこの疲労の原因を見つけ出そうという関心は増大しつつある。しかしながら、疲労症候群に効果的な療法は現在までのところ見い出されていない。

本発明の発明者により行われた疲労に関する研究において、疲労のメカニズムは末梢部および中枢部の双方におけるコリン作動性ニコチン様伝達物質系における平衡異常である可能性が、つまり実際には中枢部および末梢部のシナプスにおいてアセチルコリンが減少することである可能性が存在することが認められている。このことは疲労症候群にしばしば関連を有しているいくつかの症状もまたアセチルコリンの減少が原因となったものであるものと考えられること、たとえば睡眠障害などの他の症状が存在しているという事実によって根拠を与えられるものである。

疲労ならびに疲労症候群における他の症状はシナプスのアセチルコリンの量を減少させる

アセチルコリンエステラーゼがシナプスにおいて増加することによる結果であるものと考えられ、このアセチルコリンの減少は感染ならびに炎症(無菌感染)に対する生理的な反応である。というのは、炎症ならびに感染はCa⁺⁺濃度が減少することの原因となり、以下に説明されているように、その結果シナプス前膜からのアセチルコリン放出量が減少するからである。

コリン作動性の系

多くの細胞膜は特定の化学的あるいは生理的刺激により興奮させられる。興奮性の集合(excitabile assemblies)によりもたらせられるこれらの過程ならびにその他の過程の一般的な特徴は以下の通りである。

1) この刺激は非常に特異的なタンパク受容体により感知されるが、このタンパク受容体は興奮性膜の膜内成分(integral component)である。

2) 特定の刺激によりこの受容体における構造変化が導き出される。その結果、膜の透過性あるいは膜と結合している酵素の活性が変化する。反応の多くは著しく増幅される。

3) 受容体における構造変化ならびにその結果生じる機能における変化は可逆的なものである。受容体を静止状態へと戻し、興奮性を元の状態に戻す複数のメカニズムが存在している。

いずれの細胞もシナプスと称される接合部位において他の神経細胞と相互に作用しあうことはない。神経インパルスは化学伝達物質により大半のシナプスを横切って伝達される。この化学伝達物質はアセチルコリンおよびノルエピネフリンのような分子量の小さい拡散性の物質である。アセチルコリンはまた神経と横紋筋との間の接合部である運動終板（神経筋接合部）における伝達物質でもある。

コリン作動性シナプスのシナプス前膜は神経伝達物質としてアセチルコリンを利用してシナプス前膜の一つであり、シナプス間隙と称される約500 Åの空間によりシナプス後膜から隔てられている。シナプス前の軸索終末はアセチルコリンを含有しているシナプス小胞で満たされている。神経インパルスが到達するとアセチルコリンがシナプス間隙に放出される。次いで、アセチルコリンの分子はシナプス後膜へと拡散し、シナプス後膜においてアセチルコリン分子は特異的な受容体の分子と結合する。この現象によりシナプス後膜の脱分極が生じ、これは次の神経細胞の電気的な興奮性膜に沿って伝播される。アセチルコリンはアセチルコリンエステラーゼにより加水分解され、このシナプス後膜の脱分極は元の状態に戻る。

アセチルコリンはシナプス前の軸索終末の近くにおいてアセチル CoA（補酵素A）からのアセチル基がコリンへ転移することにより合成される。アセチルコリンのあるものはシナプス小胞に取り込まれる。一個のコリン作動性のシナプス小胞は一般的には直径が400 Åであり、およそ10⁴個のアセチルコリン分子を含有している。

ドの単位内でその分極状態を回復させることにより初めてシナプスは1秒あたり1000個のインパルスを伝達することができる。

アセチルコリンはアセチルコリンエステラーゼの活性部位において特異的なセリン残基と反応し、共有結合の形のアセチル-酵素の中間体を形成し、その結果コリンが放出される。次いでこのアセチル-酵素の中間体は水と反応し、酢酸塩を形成し、遊離した酵素を再び生じさせる。

シナプス後膜のアセチルコリン受容体は二つの種類に分けることができ、これらは顕微鏡的に明確に区別し得るものである。ニコチンにより刺激される受容体はニコチン性受容体でありクラーレにより遮断することが可能であり、またムスカリンにより刺激される受容体はムスカリン性受容体であり、これはクラーレに対して感受性を有していない。自律神経系においては、ニコチン性受容体は神経節に見いだされるが、ムスカリン性受容体は効果器官に見いだされる。

アセチルコリンエステラーゼはシナプス後膜において見いだされるが、また赤血球ならびに血漿においても見いだされる（いわゆる、非特異的なアセチルコリンエステラーゼあるいは膜コリンエステラーゼ、あるいはアチルコリンエステラーゼ）。

アセチルコリンエステラーゼ阻害剤類はアセチルコリンの加水分解を阻害することにより、あるいは少なくとも各アセチルコリン分子がシナプスに存在している時間を長引かせることにより、アセチルコリンの作用を増大させる。もちろんコリンエステラーゼ阻害剤類は抗コリンエステラーゼと同じことを意味しているものとして、またコリンエステラーゼの拮抗物質として理解することのできるものである。

コリン作動性シナプスは運動終板（神経筋接合部）、あらゆる神経節シナプスにおける交

アセチルコリンは10⁴個のオーダーの分子を含有している包みの形でシナプス前膜から放出される。放出される包みの数はシナプス前膜の電位に左右される。言い換えれば、アセチルコリンの放出は分泌が電気的に制御された形態のものである。

アセチルコリンの放出は細胞外液中のCa²⁺の存在に左右される。シナプス前膜の脱分極によりCa²⁺の流入が生じ、このCa²⁺の流入によりシナプス小胞の膜とシナプス前膜の一時的な融合が促進される。

Ca²⁺の濃度が減少すると、シナプス前の活動電位がより少ない数のアセチルコリンの包みを放出する。すなわち放出される包みの数はCa²⁺の濃度に左右される。放出される包みの大きさは同じであり、Ca²⁺の濃度に左右されるのは包みの量である。したがって、シナプス後膜の電位の振幅はシナプス前膜の周囲におけるCa²⁺濃度に左右される。

脱分極のシグナルは消失させられ、シナプス後膜の興奮性は元の状態に戻る。アセチルコリンはアセチルコリンエステラーゼにより酢酸塩とコリンへ加水分解される。アセチルコリンエステラーゼはシナプス間隙に局在しており、シナプス間隙においてアセチルコリンエステラーゼはシナプス後細胞に由来するコラーゲンとグリコサミノグリカンの網状組織に結合している。この260キロダルトン(Kdal)の酵素はα、βの構造を有しており、容易にアセチルコリン受容体から切り離される。

アセチルコリンエステラーゼは25000s⁻¹という非常に高い値の代謝回転数を有しており、このことはアセチルコリンエステラーゼがアセチルコリン分子を40μ秒で分解することを意味している。この酵素の代謝回転数が非常に大きいことはシナプス後膜が分極した状態を速やかに元の状態に戻すために必要不可欠である。シナプス後膜がミリセカン

感神経において、副腎髄質のシナプスにおいて、また汗腺中のシナプス後シナプス(post synaptic synapse)において見いだされる。副交感神経系においては、アセチルコリンはすべての神経節ならびに神経筋接合部の効果器官のシナプスにおける伝達物質である。さらに、アセチルコリンは中枢神経系に存在しており、中枢神経系において伝達物質としての機能を果たすものと考えられる。

疲労症候群の内容に対する理解が進むにつれて、疲労症候群を治療する能力を有している化合物に対する治療上の必要性は大きなものとなっている。

現在ではコリンエステラーゼ阻害剤の一種であるガラントミンを投与するとこの疲労が消失し、疲労が消失するに至る時間は一般的には疲労が持続していた時間に比例することが見いだされるに至っている。

本発明は上記の発見に基づいたものであり、また重篤な疲労症候群、とりわけ慢性疲労症候群、感染後疲労症候群、ヒト免疫不全症ウイルス(HIV)の感染に関連を有する疲労などの、あるいは予備前症に関連を有する疲労などの、疲労症候群の治療に適した薬物組成を開発するためにコリンエステラーゼ阻害剤を使用することに関連したものである。このコリンエステラーゼ阻害剤は望ましくは血脳関門を通過する物質であり、さらには臭化水素酸ガラントミンなどの、ニコチン性コリン受容体の活性部位を考慮に入れて選択された物質である。

コリンエステラーゼ阻害剤とは抗コリンエステラーゼと同じものを意味しているものとして理解されるものであり、さらにはコリン作動薬アゴニストあるいはコリンエジカム(cholinergicium)として理解されるものである。

この文書においては、「症候群」という用語は非常に規則的に一体となって出現するため同一の疾患の相異なる徴候であると考えられる症状が組み合わさった状態を意味している。後に示されているように、これらのすべての症状がこの症候群を呈しているすべての人間において常に現れていなければならないという訳ではない。

疲労症候群とは疲労が主要な症状として常に存在しているものであり、しばしば後に説明されているような他の症状を伴っている。

疲労症候群の一例は慢性疲労症候群である。「慢性疲労症候群」という用語は独自の意味を有する標準的な用語として最近意見の一致がみられたものであるが (Journal of the Royal Society of Medicine, Vol. 84, 1991 年2月)、この疾患は長年にわたり流行性神経筋無力症、特発性慢性疲労および筋痛症候群、慢性伝染性単核球症、良性筋痛性脳脊髄炎、ウイルス感染後疲労症候群 (post-viral fatigue syndrome)、繊維炎-筋痛症候群、アイスランド病、アクレリー病、ロイヤルフリーホスピタル病などの他の名称で知られていたものである。

上述の合意によれば、慢性疲労症候群とは以下の症状により定義されるものである。

・疲労が主要な症状となっているものであり、この疲労は明確な発症を示すものであり、重篤で不能状態 (disabling) のものであり、肉体的機能および精神的機能の双方に影響を及ぼすものである。さらに、この疲労は少なくとも6ヶ月間認められるものでなければならず、6ヶ月後の時点においてこの期間中の全時間の50%を超えて存在しているものでなければならない。

ならびに、以下に記されている単数あるいは複数の症状が存在している場合もあり、あるいは存在していない場合もある。

この文書においては、「疲労症候群」という用語は、質的には、すなわち症候群の特性に関しては、慢性疲労症候群において特徴とされている条件と実質的に同じものであるが、量的には、すなわち症候群の持続時間に関しては、治療が施される時点においては慢性疲労症候群の定義において欠かすことのできない要因とされている6ヶ月という期間にまでは達していない症候群を意味している。

したがって、患者が諸症状を呈しており、それらが少なくとも6ヶ月間にわたり存在している場合には、それらの症状から患者は慢性疲労症候群に病んでいるものと分類されものと考えられるが、当の時点において症状が未だ6ヶ月持続するに至っていない場合は、期間がより短いことからその症候群は確立されている慢性疲労症候群の定義からは外れたものとなるが、その状態はここにおいて使用されている疲労症候群の定義から外れるものではない。

したがって、慢性疲労症候群に関連づけて言うならば、ここで用いられている疲労症候群の定義は少なくとも不能という疲労の状態を包含するものであるものと考えられ、この不能という疲労の状態はそれ自体で (少なくとも6ヶ月間持続している場合は) 慢性疲労症候群の定義の下における状態をすでに実質的に成立させているものと同じものであると言える。

しかしながら、通常は、疲労がすでに一定期間持続しており且つたとえば正常な労作に由来する疲労などから区別される進行状態を呈していると言った状態が認められない場合は、あるいはこのいずれかの状態が認められない場合は、そうした疲労状態は症候群であるものとはされない。したがってこの明細書に記載されている意味における疲労症候群は患者自らが訴える、人間の機能に著しい影響を及ぼし、以前の状態からの明確な変化を呈し

・睡眠障害。これは睡眠時間および睡眠の質、あるいはこのいずれかの変化である。この変化としては睡眠過多あるいは睡眠の増大、不眠あるいは睡眠の減少を考慮することができる (これは更には寝付きが悪いこと、早く目覚めること、あるいは主観的に眠りが妨げられた感じがする、または清々とした気分にならない眠りでなければならない)。

・睡眠の質の変化はレム睡眠の減少、たとえば良好な清々とした気分になる睡眠であったと感じるのに必要とされる深い眠りの減少に起因したものであるものと考えられるものである。

・不能。これは (心理的または生理的機能が失われている結果) 正常な方法で、あるいは人間にとって正常であるものとされる範囲内において、ある行為を遂行するための能力が制限を受けているか欠如していることを意味している。すなわち、自分の病気のために職業的、社会的活動あるいは余暇活動の範囲内において人間が遂行することのできない事態を意味している。この不能は機能障害 (たとえば脳の衰弱)、ハンディキャップ (たとえば動くことができない) から区別されなければならない。さらに、以前の機能レベルから明確に持続的に変化している状態が存在していなければならない。

・抑うつ的な気分、快感消失、不安な気分、情緒不安定ならびに怒りっぽいことなどの気分に関する障害。この気分に関する障害の重症度は標準的な尺度に基づいて評価されなければならない。さらにこの障害が重大な抑うつ障害の診断基準を満たすに足るものであるか否かが決定されなければならない。

・筋痛。これは筋肉における痛みあるいは疼く感じである。筋痛は労作とのバランスを欠いたものでなければならない。筋痛は衰弱した感じならびに関節などの他の部位における痛みの感じから区別されるものでなければならない。

ている症候群である。その持続期間は少なくとも1.4日、通常は少なくとも1ヶ月であろうと考えられる。この明細書ならびに請求範囲においては、重篤の疲労症候群とは持続期間が少なくとも2ヶ月、一般的には少なくとも3ヶ月である疲労症候群として定義される。

疲労症候群の別の例は感染後疲労症候群であり、これは慢性疲労症候群の一部に属するものとして分類することができよう。感染後疲労症候群は慢性疲労症候群と同じ症状であるものと定義づけられるものであり、さらに発症時に感染したことの明確な証拠が示されていないけれども、またこの感染は検査による証拠により確認されていないけれどもよい。

さらに疲労症候群の別の例としてはヒト免疫不全症ウイルス (HIV) への感染 (エイズ) に関連を有する疲労が挙げられる。

これらの他にさらに疲労症候群として予病前症に関連を有している症候群がある。

これまでに記されていることから明らかなように、本発明の決定的な特徴はコリンエステラーゼ (阻害剤) を投与することである。コリンエステラーゼ阻害剤として作用する化合物類はいくつかのグループに分けることができる。すなわち、戦争で使用される毒ガス、マラチオンなどの殺虫剤、ならびに医薬品である。この文書においては、「薬物として許容される (pharmaceutically acceptable)」という用語は当のコリンエステラーゼ阻害剤類が有毒ではないような阻害剤類を意味しており、言い換えれば医薬品のグループに属するものであり毒物のグループに属するものではないことを意味するものである。

薬物として許容されるコリンエステラーゼ阻害剤類とはたとえばガランタミンならびにガ

ランタミンの誘導体。ノルガランタミンならびにノルガランタミンの誘導体、エビガランタミンならびにエビガランタミンの誘導体、フィソスチグミン、タクリンならびにタクリン系化合物、ファシキユリン (fasciculins)、メトリフォネート (metrifonate)、ヘプチルフィソスチグミン、ノルビリドスチグミン、ノルネオスチグミン、ならびにフバジン (bupropion) あるいはこれらの薬剤のプロドラッグ (prodrug) である。コリンエステラーゼ阻害剤のあるものは半減期が短いなどのある種の望ましくない性質を示す。場合によっては、このような欠陥は当の化合物を活性を有する化合物にするためにプロドラッグに変えることにより埋め合わせることが可能である。すなわち化合物の水溶性を増大させるために親水基を導入するといったプロドラッグを作るための周知の原理に従って手を加え、そのことにより当の化合物を注射液に製剤することが可能となる。また化合物が血液脳関門の通過する能力を高めるためにエステル基などの親油性基を導入される。

本発明に従い用いられている、ここで望ましいとされているコリンエステラーゼ阻害剤はガランタミンである。ガランタミンは実質的にはニコチン性受容体の活性部位においてのみ作用を及ぼすアセチルコリンエステラーゼ阻害剤として知られているものである。すなわちブチルコリンエステラーゼに対してよりもアセチルコリンエステラーゼに対して高い選択性を有している。ガランタミンならびにガランタミンの誘導体に関するより詳細な考察は以下に記されている通りである。

ガランタミンはアセチルコリンエステラーゼ阻害剤として周知であり、実質的にはニコチン性受容体の活性部位において選択的に作用を及ぼし、またムスカリン性受容体の活性部位に対しては実質的には何ら作用を及ぼすことはなく、ヒトの血液脳関門を通過する能力を有しており、治療に際して必要とされる用量においては重篤な副作用を生じさせることはない。

長年にわたり、ガランタミンならびに酸を添加したガランタミンの塩は抗コリンエステ

・ブチルコリンエステラーゼに対してよりもアセチルコリンエステラーゼに対して高い選択性を有している (Thomsen らの方法によりヒトにおいて (in vitro) 測定した場合、およそ 50 倍の選択性が認められる。後述の部分を参照)。

・消失に際しての半減期は満足すべきものであり、効果的な濃度を有している期間は少なくとも 4 時間であり、おそらくは 8 時間におよぶものと考えられる。

・治療に用いられる濃度においては毒性は比較的低いものである。

・末梢部における副作用を小さなものに留めておくに足る低い用量において効果を発揮することができる。

ガランタミンは本発明による治療にとって非常に望ましい薬物であるものと考えられるべきである。すなわち、臭化水素酸ガランタミンの消失に際しての半減期は 4 時間を上回るものである。この薬剤は実際には腎臓を通じて完全に排泄されることが認められる。ガランタミンならびにその代謝物は 72 時間のうちに完全に排泄される。ガランタミンはこれまで 1968 年頃から東欧諸国において麻酔を施すに際して抗クラレ拮抗薬として使用されており、非常に数の患者がガランタミンの投与を受けているが肝毒性あるいは重大な副作用の事例はまったく報告されていない。臭化水素酸ガランタミンは第三アミンであり脂溶性である。消化管から短時間のうち吸収され、血液脳関門を容易に通過する。一般的な副作用は、コリン作動性の発作に関連を有する副作用ではなく、吐き気または嘔吐、ならびに軽度の頭痛である。しかしながら、これらの副作用は稀にしか認められず、特に上述のような低い用量において投与が開始されるように注意が払われた場合には稀にしか生じない。

ラーゼ作用を有していることが知られている。

ガランタミンは第三級アルカロイドであり、コーカサス スノードロップ (マツユキノウ) ガランタナス ウォロノイ (Caucasian snowdrops *Galantus woronowii*) の球根から分離されている (Proskurnina, M.F., Yakoleva, A.P. 1952, *Galantus woronowii* のアルカロイド類。II. 新しいアルカロイドの分離 (ロシア語) *Zh. Obshchei Khim.* (J. Gen. Chem.) 22, 1899-1902. *Chem. abs.* 47, 6959, 1953)。また、一般のスノードロップ ガランタナス ニバリス (*Galantus Nivalis*) から分離されている (Bolt, 1954)。

ガランタミンはこれまで東欧諸国においては麻酔を施す際にクラレ拮抗薬 (reversal agent) として広範に使用されており (Pashkov による総説を参照, 1986)、また西欧諸国においても実験的に使用されている (Bretagne と Valetta, 1969; Wialicki, 1957; Conzantia, 1971) を参照)。

最近、Thomsen, T と H. Kewitz により薬物動態学に関する研究が行われている。(「ヒトロ (in vitro) およびバイボ (in vivo) でのガランタミンによるヒト・アセチルコリンエステラーゼの選択的阻害。」 (*Life Sciences*, Vol. 46, pp. 1553-1558, 1990)。また同じ研究者による「アルツハイマー病の長期治療における臭化水素酸ガランタミン」 (*Dementia* 1990, 1:45-51))。

ガランタミンが有している優れた驚くべき作用はその独特の特性がプロファイルに起因したものであるものと考えられ、既知の特性の中で最も重要なものは以下のように要約することができる。

・人間の血液脳関門を通過することができる

都合の良いことに、ガランタミンは酸が添加された塩の形で、すなわち臭化水素酸塩の形で経口投与することができる。しかし後に説明されているような他の投与形態が可能であり実用的である。

ブチルコリンエステラーゼに対してよりもアセチルコリンエステラーゼに対して高い選択性を有していることから明らかなように、ガランタミンは実質的にはムスカリン性受容体の活性部位に対する作用は有していないため、ブチルコリンエステラーゼと比較した場合にアセチルコリンエステラーゼに対して低い選択性しか有していないコリンエステラーゼ阻害剤に関連を有する心臓に対して時として重大な副作用を生じさせることはないと考えられる。ガランタミンはヒトロにおいて (in vitro) ブチルコリンエステラーゼよりもコリンエステラーゼに対して選択性を有しており、Thomsen (*Life Sciences*, Vol. 46, pp. 1553-1558, 1990) により報告されているように、その選択性の比は 50 : 1 である。

先に記したように、ガランタミンの量は初期の非常に低い用量での作用に関する臨床結果に基づいて各個人ごとに調節することが好ましい。各個人がアセチルコリンエステラーゼ阻害剤類に対してどの程度の感受性を有しているかという点に関しては非常に差異が存在している。このため、ガランタミンの量は低用量で治療を開始することにより適切なものに調節される。たとえば、1 日あたり 1 mg、好ましくは 5 mg で、適切と考えられる場合には 1 日あたり 0.1 mg とした低い用量で開始し、最初の 2 時間以内に患者がこの用量に対して良好な耐性を示した場合に用量を増やし、たとえば 1 回あたり 10 mg の用量で 1 日あたり 3~4 回投与を行い、またはある種の重篤な事例の場合には 1 日あたり 60 mg またはこれ以上の用量で 3 回または 4 回に分けて投与する。

コリン作動性の発作、すなわちあらゆる種類のアセチルコリンエステラーゼ阻害剤による生命を危険に陥れるような用量依存性の副作用は是非とも避けなければならないことから、上述のように低い用量から開始することが適切であるものとされ、さらに、患者がアセチルコリンエステラーゼ阻害剤に対して非常に低い感受性しか有していない場合を除き、1日あたりの用量が150mgを超えないこと、好ましくは1日あたりの用量が60mgを超えないようにすることが適切とされる。この阻害剤に対する感受性が極めて低い場合には1日あたり200mgといった高用量で使用する事が可能であるものと考えられる。

本発明に基づく治療は好ましくは少なくとも2ヵ月間は行われるべきであり、たとえば3ヵ月間、あるいは症状群が消失するまで行われるべきである。

例として示されている臨床例から明らかになるように、ガラントミンは、実際に顕著な結果をもたらしているが、ニコチン性受容体の活性部位に対する高い選択性を有していることとパイボにおいて (in vivo) 人間の血液脳関門を通過することが組み合わさっているという点においてガラントミンと機能的に等価である他のアセチルコリンエステラーゼ阻害剤類もまた疲労症候群に対して有効であることと臨床的に許容されるものであることとの有益な組み合わせを意味するものであろうと仮定することは妥当なことである。しかしながらガラントミン、ガラントミンの塩類、ならびにガラントミンの誘導体類はガラントミンの環状構造の独特の配位に由来する特異的な性質を有しており、これらの性質は顕著な効果にとって決定的なものである。

上述の内容にしたがえば、ガラントミンと機能的に等価の化合物とはここにおいては以下のような化合物であるものと定義される。

a) ビトロにおいて (in vitro) Thomsenらの方法 (後述の部分を参照) により測定した場合

られたならば、その薬物を本来の試験に供することができる。任意に、有望な薬物をThomsenらにより説明されているパイボにおける (in vivo) 選択性に関する試験などの補充的な短期間の試験に供することができ、また人間においてコルチゾールのレベルを増大させるか否かを決定するための試験に供することができる。これらの二種類は試験をいずれも、必要不可欠な性質であるものと仮定すべき事情に関して、当の有望な薬剤がガラントミンと同等の範囲の特性を有しているか否かについてさらに知見をもたらすものである。末梢部における副作用に関しては当の薬物の作用についての臨床試験を行うに際して評価を行うことが可能であろう。上述の薬理試験により最初に毒性に関する評価がすでに行われている場合は、この臨床試験を行うことは経験的な観点ならびに倫理的観点から許容され得るものである。有望な薬物の疲労症候群に対する効果の最終的評価に関しては、合理的で有効な評価の計画は一名あるいは数名の患者を対象とした最初の試験、ならびに最初の試験が肯定的なものである場合には、後述の最終的な二重盲検法による試験を内容とするものである。これらの試験はすべて適切に内容が定められた関連な性質のものであるため、特に初期のスクリーニングは適切に内容が定められたビトロで (in vitro) のものであることを特徴とするものであるため、ガラントミンと同等の有益な機能を有していることを確認するための一連の試験は合理的なものであり、わずらわしくはない機械的な手順であり、この手順は技法に熟達した人間が容易に行えるものである。

本発明の方法において有益である、機能的な等価物類ならびにガラントミンの誘導体類はここにおいてガラントミンに関して述べられているのと同じ方法において採用されるものと考えられる。この文書においてこのような機能的な等価物あるいは誘導体の量に関して言及される場合には常にその量はアセチルコリンエステラーゼの阻害に関して臭化水素酸ガラントミンと同等の効力を有する量として示される。すなわち、上述のThomsenらの方法によるビトロで (in vitro) の試験において機能を有している誘導体あるいは誘導体もたらすものと同等のアセチルコリンエステラーゼ阻害を生じさせる臭化水素酸ガラントミ

にブチルコリンエステラーゼよりもアセチルコリンエステラーゼに対して、少なくとも10倍の選択性、好ましくは少なくとも20倍の選択性、より好ましくは少なくとも40倍の選択性、最も好ましくは50倍の選択性を有している化合物。

b) パイボにおいて (in vivo) 人間の血液脳関門を通過することができる化合物。

上記の定義から理解されるように、ある化合物が上記の基準(a)を満たしているか否かを決定するために、その化合物を適切に内容が定められた比較的短期間の試験 (後述の部分を参照) に供することができる。次いで、あるモデルを用いて当の化合物がパイボにおいて (in vivo) 人間の血液脳関門を通過する可能性 (基準(b))の有無に関する評価を行うことができる。このようなモデルの一つはラットの全身であり、このモデルにおいては、パイボで (in vivo) ラットに対してアセチルコリンエステラーゼ (阻害剤) を投与し、次いでこのラットを屠殺してからラットの脳の前ホモジネートを試料としてアセチルコリンエステラーゼの活性に関する検査を行う。この後、得られた結果をアセチルコリンエステラーゼ阻害剤類を投与されていないラットの脳におけるアセチルコリンエステラーゼの活性と比較する。ラットを用いた別のモデルとしては同一のラットを対象としてパイボで (in vivo) 投与前および投与後における脳脊髄液中のアセチルコリンエステラーゼ活性を測定し比較するという方法が考えられる。当該の化合物が基準(a)を満たしており、且つ上述のラットを用いたいずれかのモデルにおいて血液脳関門を通過する可能性を有していることが明確にされた場合には、その化合物は有望な薬物であるものと考えられるであろう。万が一備えて、人間における何らかの作用に関して評価を下す以前に、最初に毒性に関して明らかにすることが必要とされる。このような最初の段階における毒性の決定はそれ自体周知である方法が用いられる薬理試験により行うことができる。この薬理試験の後に、有望な薬物がパイボにおいて (in vivo) ヒトの血液脳関門を通過する能力を後に説明されている方法により決定することができる。有望な薬物がこの能力を有していることが認め

る量として示される。

ブチルコリンエステラーゼと比較した場合のアセチルコリンエステラーゼに対するアセチルコリンエステラーゼ阻害剤の選択性は上述の報文 (ビトロおよびパイボで (in vitro and in vivo) のガラントミンによるヒト・アセチルコリンエステラーゼの選択的阻害、Life Sciences, Vol. 46, pp. 1553-1558, 1990)においてThomsenとKewitzにより説明されているように、またT. Thomsen, H. Kewitz, O. Pleulにより説明されているように (J. Clin. Chem. Clin. Biochem. 26 469-475, 1988) ビトロならびにパイボにおいて (in vitro and in vivo) 決定することができる。Life Sciences (Vol. 46, pp. 1553-1558, 1990) においてThomsenとKewitzにより説明されているビトロで (in vitro) の試験は基準(a)に関連して先に言及されている試験であり、またブチルコリンエステラーゼと比較した場合のアセチルコリンエステラーゼに対する選択性の数値に関する(10倍、20倍、40倍)言及が請求事項においてなされている場合には常に基準(a)に関連して先に言及されている試験を意味している。ThomsenとKewitzによれば、説明されている条件において試験を行った場合は、臭化水素酸ガラントミンは50倍の選択性を示すものとされている。そしてこの選択性に関する値はビトロにおける (in vitro) 選択性がここにおいて考察される場合にはいつでも「所定値」として扱われるものであり、また、他のコリンエステラーゼ阻害剤の選択性を決定するための基準値 (calibration value) として使用することのできるものであると考えられる。この基準値はThomsenとKewitzにより説明されている試験を何回も繰り返し行った場合につねに臭化水素酸ガラントミンを用いて確認すべき値である。したがって、この決定法においては、好ましいとされるアセチルコリンエステラーゼ阻害剤は説明されているビトロで (in vitro) の方法においてブチルコリンエステラーゼと比較した場合のアセチルコリンエステラーゼに対する選択性が少なくとも10倍である阻害剤であり、たとえばブチルコリンエステラーゼと比較した場合のアセチルコリンエステラーゼに対する選択性が少なくとも20倍である阻害剤であり、また、たと

えばブチリルコリンエステラーゼと比較した場合のアセチルコリンエステラーゼに対する選択性が少なくとも40倍である阻害剤である。

有望な薬物のスクリーニングにおいて実質的な手段として使用することのできる、市販されている材料を用いて比較的容易に利用することのできる選択性に関する試験法はここで例1において説明されているものである。

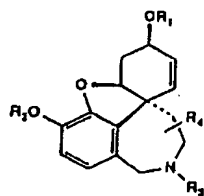
人間においてバイボで (in vivo) 血液脳門を通過する能力は「脂性脳脊反応」と称することができるものと考えられる試験あるいはCRH, ACTH, コルチゾールの測定に基づいた試験のいずれかにより評価することができる。これらの試験の背景となる論理的根拠ならびにこれらの試験の実施法は以下に説明されている。

脂性脳脊反応試験はそううつ病患者がコリン作動性の作用に対して過敏であり、そううつ病の一つの症状は聴覚信号に対する過敏性であり、この過敏性は脳脊における聴覚系の核において、すなわち血液脳門の「障壁」において、聴覚により生じた電位の振幅が増加することにより評価されるものであることが認められていることに基づいたものである。そううつ病患者がアセチルコリンエステラーゼ阻害剤のようなコリン作動性薬を投与されていない場合は、この過敏性そのものは正常な人間におけるよりも小さな振幅として現れる。そして、当然のことであるが、コリン作動性薬が血液脳門を通過する能力を有しており、そのため脳脊における聴覚系の核に入り込む場合には、そううつ病患者に対してコリン作動性薬を投与した場合には振幅は顕著に増大する。例3も参照のこと。

CRH (脳の視床下部から放出される副腎皮質刺激ホルモン放出ホルモン、ならびにこれは脳下垂体からACTHを放出させ、副腎髄質からコルチゾールを放出させる) およびACTH (向副腎皮質ホルモン、これは副腎髄質からコルチゾールを放出させる) の測定

リルコリンエステラーゼは何ら阻害されていなかったことをThomson とKewitzは見出ししている。これらの決定はまたこの特許の請求範囲においても言及されており、またこれらの決定は、臭化水素酸ガラタミンとは異なる有望な薬物の対応する選択性の評価との関連において「基準となる所定値」として考えられるべきものであり、この基準となる所定値はこの試験を繰り返して行った場合に常に臭化水素酸ガラタミンを用いて確認されるものである。

前述のように、ガラタミンの環状構造が特別な配位を有していることから、ガラタミン、ガラタミンの塩類、ならびにガラタミンの誘導体類は特異的な性質を備えることが可能となっており、それらの性質は本発明により明確にされている顕著な効果にとって決定的なものである。したがって、本発明の一つの態様によれば、本発明による治療において価値があり有益であるものと考えられる化合物類とは式IIの構造を有している化合物である (式IIはまたガラタミンそのものを意味するものでもある)。



上式においてR¹ およびR² は同一のもの若しくは異なるものであり、それぞれ水素原子あるいは低級アルカノイル基のようなアルキル基を意味しており、たとえばアセチル基であ

る基ついた別の試験はアセチルコリンエステラーゼ (阻害剤) を投与する前および投与した後の健康な人間におけるCRH, ACTH, コルチゾールの血中濃度を測定することにより行われる。これらの三種のホルモンのいずれもの濃度が投与後に増大している場合、あるいは少なくともCRHとコルチゾールが増加している場合、その現象は当のアセチルコリンエステラーゼ (阻害剤) が中枢神経系において効果を有していることを証明するものである。またこれはバイボで (in vivo) の試験であることから、この現象はさらに当のアセチルコリンエステラーゼ (阻害剤) が血液脳門を通過していることを証明するものである。

前述のように、アセチルコリンエステラーゼ阻害剤の選択性は、補充的に特性を明らかにするものとして、ガラタミンを対象としてThomsonとKewitzにより行われ上述の論文「ピトロおよびバイボで (in vitro and in vivo) のガラタミンによるヒト・アセチルコリンエステラーゼの選択的阻害」(Life Sciences, Vol. 46, pp. 1553-1558, 1990) において説明されている。

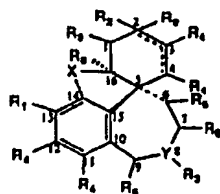
バイボで (in vivo) の決定法と関連づけて随意に表示することができる。この決定法においては、好ましいとされるアセチルコリンエステラーゼ阻害剤は、健康な成人に対して10mgの量を投与した場合に、およそ2〜5分以内に成人からの赤血球においてアセチルコリンエステラーゼの活性を少なくとも40%阻害する結果をもたらす、且つこの赤血球中のブチリルコリンエステラーゼを実質的に阻害することのない阻害剤である。たとえば健康な成人に対して10mgの量を投与した場合におよそ2〜5分以内に成人からの赤血球においてアセチルコリンエステラーゼの活性を少なくとも50%阻害する結果をもたらすようなアセチルコリンエステラーゼ阻害剤である。ガラタミンの場合、健康な志願した被験者に対して静注により10mgのガラタミンを投与した場合、投与してから2分以内に赤血球においてアセチルコリンエステラーゼが65%阻害されていたが、血漿中のブチ

リ、あるいはたとえばメチル、エチル、プロピルまたはイソプロピルなどの直鎖あるいは枝分かれしたアルキル基である。R⁴ は直鎖または枝分かれしたアルキル基、アルケニル基あるいはアルカリル (alkaryl) 基であり、これらの基は任意にハロゲン原子、あるいはシクロアルキル基、水酸基、アルコキシ基、ニトロ基、アミノ基、アミノアルキル基、アシルアミノ基、ヘテロアリール基、ヘテロアリール-アルキル基、アロイル基、アロイルアルキル基、あるいはシアノ基により置き換えられる。R⁴ は四つの環状骨格を形成している炭素の少なくとも一つに結合している水素原子あるいはハロゲン原子を意味している。ただしR⁴ が窒素原子に隣接した位置に存在している場合は、R⁴ は好ましくはハロゲン原子、ならびにたとえば臭化水素酸塩、硫酸塩などのハロゲンの塩、メチル硫酸塩あるいはメチオグaidとは異なるものであることを条件とする。

式Iの化合物類においては、アルキル部分は好ましくは1〜8個の炭素を有するものであり、ハロゲン原子は好ましくはフッ素、塩素、または臭素であり、特にフッ素または塩素であり、アリール部分は好ましくはフェニル基であり、シクロアルキル基は好ましくは3〜7員環であり、特にシクロプロピルあるいはシクロブチルであり、またヘテロアリール部分は好ましくは5〜8員環であり、たとえばチエニル、フリル、ピリジル、ピロリル、ビリザニルである。

式Iの化合物類としてはEP-A-236684において説明されている化合物類が挙げられる。式Iの化合物類はEP-A-236684において説明されている手法をも含む通常の手法に従い調製することができる。

ガラタミンと類似の構造を有しているという観点から、本発明の方法において有用で価値を有している化合物類であるものと考えられる。広い範囲の化合物類は一般式Iで示されるガラタミンの誘導体である。



上式において点線は示されている一つ若しくは二つの位置において場合によっては二重結合が存在していることを意味しており、 R_1 および R_2 はそれぞれ別個に水素、水酸基、アミノ基ないしはアルキルアミノ基、シアノ基、スルフィドリル基、炭素原子が1〜6個のアルコキシ基、アルキルチオ基、アリールオキシ基、アリールチオ基、 R_3 が置換されているアリールオキシ基、 R_4 が置換されているアリールチオ基、アルアルコキシ基、脂肪族部分またはアリール部分が R_5 が置換されているか若しくは置換されていないところの脂肪族の基あるいはアリール・カルバミル基、アルアルキルチオ基、 R_6 が置換されているアルアルコキシ基、 R_7 が置換されているアルアルキルチオ基、アリールオキシメチル基、 R_8 が置換されているアリールオキシメチル基、アルカノイルオキシ基、水酸基が置換がされたアルカノイルオキシ基、ベンゾイルオキシ基、 R_9 が置換されているベンゾイルオキシ基、アリールオキシカルボニル基、ならびに R_{10} が置換されているアリールオキシカルボニル基を含むグループの中から選ばれるものであり、 R_1 はまた炭素数が1〜4のアルキル基、あるいはヒドロキシメチル基であってもよく、 R_2 はまたカルボキシメチル基であってもよい。ただし、 R_3 あるいは R_4 がヒドロキシメチル基でない場合には少なくとも R_1 または R_2 のいずれか一方が水酸基、アミノ基、またはアルキルアミノ基であることを条件とする。

R_1 は水素あるいはヒドロキシメチル基である。

R_2 は水素あるいは炭素数が1〜6のアルキル基であり、または R_2 が水酸基の場合には R_2 は式Iの一部であってもよく、その場合には R_2 は水素であり R_2 が結合部(linking bond)である：あるいは

R_3 および R_4 は合わせてセミカルバゾン形成していてもよい。

X は酸素あるいは NR_5 である。

Y は酸素あるいはリンであり、

ならびにそのメチレンジオキシ誘導体である。ただしこれは X が酸素である場合は、 R_5 は R_5 がメトキシ基であればメチル基ではなく、 R_5 は水酸基であり、そして R_5 はすべて水素であることを条件とする。

あるいは、薬物として許容される酸が加入された、これらの化合物の塩。

式IIの下位分類ならびに特定の化合物の例は WO 88/08708に示されており、WO 88/08708においてはまた式IIの化合物の調製法も明らかにされている。

ガラントミン、ガラントミンの塩類、ガラントミンの誘導体、ならびに適切な場合には機能的にガラントミンと等しい化合物類をたとえば10〜80mgと言った1日あたり5〜150mgの用量で、またたとえば10〜40mgといった1日あたり10〜50mgの用量で、用量を患者ならびに患者の反応に適合したものにして、経口投与することができる。

ルアミノ基であることを条件とする。

R_6 は水素、炭素数が1〜6の直鎖または枝分かれしたアルキル基、シクロアルキルメチル基、フェニル基、 R_6 が置換されているフェニル基、アルキルフェニル基、 R_6 が置換されているアルキルフェニル基、 α -ないしは β -フリル基、 α -ないしは β -チエニル基、チニル基、ピリジル基、ピラジニル基ならびにピリミジル基の中から選択されるヘテロ環基、アルキルヘテロ環基、あるいは R_6 がアルキル基またはアルコキシ基であることを条件とする R_6 が置換されているヘテロ環基。

各 R_7 は個別に水素、水酸基、スルフィドリル基、アルキル基、アリール基、アルアルキル基、アルコキシ基、メルカプトアルキル基、アリールオキシ基、チオアリールオキシ基、アルカリルオキシ(alkaryloxy)基、メルカプトアルカリルオキシ(mercaptoalkaryloxy)基、ニトロ基、アミノ基、 N -アルキルアミノ基、 N -アリールアミノ基、 N -アルカリルアミノ(N -alkarylamino)基、フルオロ基、クロロ基、ブロモ基、ヨード基、トリメチルフルオロメチルの中から選択されるものである。

R_8 は R_7 と同じグループの中から選択される。

R_9 は水素、ハロゲン、トリフルオロメチル基、あるいは炭素数が1〜4のアルキル基である。ただし、 R_9 は7または8に位置しており、好ましくはハロゲンでないことを条件とする。

R_{10} は R_9 と同じグループの中から選択されるか、あるいは炭素数が1〜2のヒドロキシアルキル基であってもよい。

先に述べたように、治療はしばしば低用量で開始しなければならず、次いで適切である用量が明確になるまで用量を増加させる。機能的にガラントミンと同等の化合物類あるいはガラントミン誘導体の用量は臭化水素酸ガラントミンの効力と等しい量で以て表示され、この比較の基礎とされるものは前述の Thomson によるピトロで(in vitro)のアセチルコリンエステラーゼ阻害の能力である。

非経口による投与範囲の例はたとえば5〜1000mgと言った1日あたり0.1〜1000mgの範囲であり、またたとえば50〜300mgと言った1日あたり10〜500mgの範囲である。用量はより低いものである方がしばしば好ましく、その場合はたとえば10〜30mgと言った1日あたり10〜50mgの範囲である。

経口投与の場合は、ガラントミンあるいはガラントミンの塩あるいはガラントミンの誘導体あるいは機能的にガラントミンと同等の化合物は、たとえば水性の懸濁液またはエタノール水溶液、あるいは錠剤またはカプセルなどの固形の組成物へ製剤することができる。経口投与用の懸濁液または溶液の濃度は一般的には1〜50mg/mlであり、より一般的には5〜40mg/mlであり、たとえば10〜40mg/mlであり、典型的にはガラントミンが20〜30mg/mlである。1日あたり体重1kgあたり0.5〜5mgの範囲への分割量が有益であり、場合によっては1日あたり体重1kgあたり0.3〜1mgの範囲への分割量もまた有益であることが証明されている。用量の例は最高1日あたり2000mgであり、たとえば1日あたり0.1〜2000mgまたは5〜2000mgである。言及しておかねばならない他の範囲は1日あたり100〜600mgあるいは1日あたり10〜500mgであり、たとえば1日あたり10〜50mgまたは10〜30mgである。一般的には、体重が40〜100kgの患者に対しては1日あたり20〜100mgの用量で投与することができる。しかしながら、適切とされる場合はこのような用量はこの体重範囲に属さない患者にとっても有益であることを証明することができるであろう。けれども、体重が40〜

100kgの患者に対して1日あたり50〜300mgという他の用量の例もまた非常に有益であるものと考えられる。また別の場合、10mgといった低い用量ならびに200mgといった高い用量がこの体重範囲に属する患者にとって適切であることがある。

ガラタミンならびに酸を添加したガラタミンの塩類は結晶を形成する。これらは一般的には室温においてわずかにしか水に溶解しない。したがって、注射用の組成物は通常は水性の懸濁液の形態をしている。必要とされる場合は、薬物として許容される懸濁液とするための助剤を使用することができる。一般的には、このような懸濁液はたとえば1〜50mg/mlといった0.1〜50mg/mlの範囲の濃度が採用されるものと考えられる。より一般的にはたとえば5〜30mg/mlあるいは10〜40mg/mlといった5〜40mg/mlの範囲の濃度であり、またたとえば10〜30mg/mlであり、特に20〜30mg/mlというガラタミン濃度が採用されるであろう。これまで記したように、注射によりガラタミンを投与する場合の典型的な用量は患者によって異なるが1日あたり0.01〜20mgの範囲である。たとえば、1日あたり体重1kgにつき0.5〜5mg/kgという分割量が有益であることが証明できよう。一般的には、体重が40〜100kgの患者に対しては1日あたり5〜50mgの用量で投与することができる。しかしながら適切とされる場合はこのような用量はこの体重範囲に属さない患者にとっても有益であることを証明することができるであろう。別の場合、5mgといった低い用量ならびに200mgといった高い用量がこの体重範囲に属する患者にとって適切であることがある。

ガラタミンならびに薬物として許容される酸を添加したガラタミンの塩類、ガラタミンの誘導体類、ならびにその代わりとして適切な場合には機能的にガラタミンと同等の化合物類を皮下、静脈内、あるいは筋肉内へ注射することができる。

ガラタミンを非経口投与する場合の用量はまた患者の体重を基準として表示することも

上述の投与形態はいずれもそれ自体周知である方法により調製される。

ガラタミンは高度の安全性を有しているものと考えられるべきであるけれども、投与を受けた少数の患者においてある種の副作用がこれまでに認められている。これらの副作用は軽度の吐き気（しかしながらこの吐き気は投与が開始されてからおよそ1週間後には消失する）であり、およそ30%の事例において認められている。また5〜10%の患者において嘔吐ならびに眩暈感が認められている（この場合にも大半の事例においては投与が開始されてからおよそ1週間後には消失する）。より重篤な副作用が4〜6%の患者において認められる。これらのより重篤な副作用はこの薬剤の効果に照らして考えた場合に許容され得るものと考えられなければならない。しかしながら、不整脈の発現が疑われる患者の場合には、本発明による治療と組み合わせて、たとえばアトロピンを投与することを考えに入れなければならない。

コリンエステラーゼ阻害剤類、ガラタミン、ガラタミンの塩類、ならびにガラタミンの誘導体類の投与形態は経口または非経口とすることができる。投与形態は患者の年齢および体重、ならびに患者の日常生活、さらには疾患の重症度に左右される。

非経口投与には適切な注射法、たとえば静脈注射、筋肉内注射、皮下注射を含めることができる。また経皮投与、直腸内投与、あるいはたとえば腹腔内注入用のデバイスなどの適切なデリバリー・デバイスの埋込みを含めることができる。

非経口投与のための製剤は溶液または懸濁液、経皮投与のための硬膏、あるいは坐剤とすることができる。

例1

できる。その場合、通常の用量はしばしば体重1kgあたり0.1〜4mgであらうと考えられる。デポ製剤 (Depot compositions) の場合にはしばしば1日あたり0.01〜5mg/kgの用量が放出されるであらう。

錠剤あるいはカプセルの調製においては、標準的な錠剤またはカプセルの製造技術を採用することができる。希望する場合は、デンプンあるいは乳糖などの薬物として許容される担体をガラタミンあるいはガラタミンの等価物の錠剤を調製するに照して使用することができる。カプセルはカプセル化するための物質としてソフトゼラチンを使用することにより調製することができる。希望するならば、このようなカプセルは徐放性カプセルの形とすることができ、その場合には主カプセルの中にガラタミンあるいは機能的にガラタミンと等価の化合物類のマイクロカプセルが含まれており、これらのマイクロカプセルが数時間にわたる一定期間を通じて内容物を放出し、このため患者の血中においてガラタミンあるいは機能的にガラタミンと等価の化合物の濃度が一定に保持される。

本発明によれば、以下に記されたような特別の製剤とすることができる。

1日4回服用するための、臭化水素酸ガラタミンあるいはこれと機能的に等価の化合物を0.1, 1, 2, 5, 10, 25mg含有している錠剤またはカプセル、あるいは日用量に等しい量を放出する徐放性の調製物。

5mg/mlならびに25mg/mlの濃度で使用できる経口投与用の液体製剤。

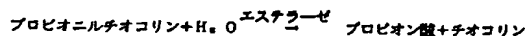
ガラタミンならびに機能的にガラタミンと等価の化合物の他の興味ある投与形態は坐剤、緩慢に放出する硬膏剤、ならびに他のデポ製剤である。

血液材料中におけるコリンエステラーゼ活性に関する試験

方法

シグマ ダイアグノスティックス (Sigma Diagnostics) から入手したシグマ ダイアグノスティックス (SIGMA DIAGNOSTICS 登録商標) のコリンエステラーゼ (P.T.C.) キットをコリンエステラーゼ阻害剤の活性ならびに選択性を決定するために使用することができる。以下に、ニバリン (Nivalin; 臭化水素酸ガラタミン) の活性および選択性を決定するためにこのキットをどのように使用するかが説明されている。

コリンエステラーゼ活性の検定に関連した反応は以下の通りである。



5-チオ-2-ニトロ安息香酸は405nmの吸収を測定することにより評価される。405nmの吸収における変化の率はコリンエステラーゼの活性に直接的に比例している。

赤血球中のコリンエステラーゼの活性は血清中ブチルコリンエステラーゼ（即コリンエステラーゼ）ならびに溶血した全血（溶血血漿）中のコリンエステラーゼの測定結果に基づいて計算することができる。両者は上述の方法により同時に測定され、以下の式によりヘマトクリット値に基づき評価される。

$$HChE = (EChE \times Hct \%) + (PChE \times (1 - Hct \%))$$

$$\text{したがって、} EChE = \frac{HChE - (PChE \times (1 - Hct \%))}{Hct \%}$$

・ヘマトクリット値は%の単位で表示される (すなわち44%=0.44)

上式において、EChEは赤血球のコリンエステラーゼ活性であり、PChEは血漿のコリンエステラーゼ活性であり、HChEは溶血血液のコリンエステラーゼ活性であり、またHctは試料のヘマトクリット値である。

コリンエステラーゼ活性を評価するための別の方法は血漿のコリンエステラーゼおよび精製された溶血した赤血球中のコリンエステラーゼを測定することである。この測定を行うことにより、値を直接的に得ることができる。

3名の患者からの血液試料に関してシグマテスト (Sigma test) を用いて試験を行った。この試験はニバリンが添加されていない試料、ビトロにおいて (in vitro) 1.25 μg/ml ならびに 2.5 μg/ml のニバリンが添加された試料を対象として行われた。結果は以下の表1.1に示されている。

表1.1

ニバリンの添加量 μg/ml	溶血血液の ChE 活性	血清の ChE 活性
0	1.00	1.00
1.25	0.96	0.98
2.50	0.86	0.97

この結果から臭化水素酸ガラントミンの濃度が増加するに連れ溶血血液のコリンエステラーゼ活性が明らかに低下していることが認められ、一方血清における活性に関するデータには臭化水素酸ガラントミンが添加されてことへの反応としての統計的に有意な変化は認められない。このことは臭化水素酸ガラントミンはブチリルコリンエステラーゼよりもアセチルコリンエステラーゼに対して高い選択性を有していることを意味している。

ブチリルコリンエステラーゼよりも赤血球中のアセチルコリンエステラーゼに対して選択性を有していることはムスカリン性受容体の活性部位におけるアセチルコリンエステラーゼよりもニコチン性受容体の活性部位におけるアセチルコリンエステラーゼに対して選択性を有していることを反映しているものであるものと考えられる。

この試験法は選択性という観点からコリンエステラーゼ阻害剤として有望な薬物のスクリーニングに用いることができる。

例2

ガラントミンを含有している錠剤の製剤

ガラントミン1mgを含有している錠剤1錠における組成

臭化水素酸ガラントミン	0.001	g
リン酸カルシウム	0.032	g
乳糖	0.005	g
小麦デンプン	0.0056	g
微晶質セルロース	0.015	g
タルク	0.0007	g
ステアリン酸マグネシウム	0.0007	g

ガラントミン5mgを含有している錠剤1錠における組成

臭化水素酸ガラントミン	0.005	g
リン酸カルシウム	0.024	g
乳糖	0.004	g
小麦デンプン	0.004	g
微晶質セルロース	0.04	g
タルク	0.002	g
ステアリン酸マグネシウム	0.001	g

ガラントミン10mgを含有している錠剤1錠における組成

臭化水素酸ガラントミン	0.010	g
乳糖	0.040	g
小麦デンプン	0.0234	g
微晶質セルロース	0.0374	g
タルク	0.0036	g
ステアリン酸マグネシウム	0.0012	g
ゼラチン	0.0044	g

四製法

これらの錠剤はいずれも通常の錠剤製造の手順に従い調製される。

例3

慢性疲労症候群 (CFS) を呈している患者に関する診断基準

慢性疲労症候群の診断を行うために、診断のガイドラインが公表されている (6)。

・主要な症状が疲労であることを特徴とする症候群

・終生のものではない、明確な発症を伴う症候群

・疲労が重篤のものであり、不眠状態のものであり、肉体的および精神的機能に影響を及

ばすものである。

・当の疫症候群は少なくとも6ヵ月持続しているものでなければならず、その期間中に全時間の50%を超えて現れていたものでなければならぬ。

・他の症状、特に筋痛、気分ならびに睡眠に関する障害が存在していることがある。

・ある種の患者の場合には上記の定義から除外されなければならない。以下に記した条件に該当する場合は除外される。

慢性疲労を生じさせることが知られている医学的状態が明らかに認められる患者（たとえば重篤の貧血）。このような患者はこのような医学的状態が治療開始時に診断されたかそれよりも後の時点で初めて診断されたものであるかに関係なく除外されなければならない。いずれの患者に関してもその病歴ならびに主治医により行われた健康診断に関する記録が存在していなければならない。

現在の診断法により精神分裂病、そううつ病、物質乱用障害、抗食障害とされた患者あるいは器質性脳疾患であることが証明された患者、他の精神医学的障害（うつ病、不安障害、過換気症候群を含む）は除外理由とする必要はない。

例4

感染後疫症候群（P I E S）の患者に関する診断基準

この患者は先に定義されているC F Sに関する基準を満たしていなければならない。また以下の基準をも満たしていなければならない。

療の間に効果が認められなかったものと臨床医が認めた場合に、このもう一方の投与への切りかえが行われた。

評価に利用することのできるデータは睡眠障害、疲労、筋痛、作業能力/満足感、眩暈感を評価するための患者が完成させる一連の視覚的なアナログ尺度を含むものであり、また視覚的な探索作業における反応時間をも含むものであった。

結果

投与開始後の最初の2週間における視覚的なアナログ尺度から得たデータの分析結果を表6.1に示されている。

ガランタミンの投与を受けた患者とプラセボの投与を受けた患者の間における基本的な、全体的な成績上の差異を評価するために、すべての尺度に関して変化の中央値（高い方の50%のスコアと低い方の50%のスコアを弁別するための統計値）がプラセボの投与を受けていた患者について算出された。

「プラセボ反応」の平均値の指標としてこの中央値を用いることにより、ガランタミンの投与を受けていた患者の68.18%においてアナログ尺度における変化はプラセボ投与群における中央値よりも上に位置しており、（プラセボの投与を受けていた患者の上位50%との）差異は統計的に有意であることが認められた（正確な $p=0.033$ ）。このことはガランタミンの投与を受けていたC F Sの患者の場合は視覚的なアナログの尺度においてより有益な変化を生み出すような基本的な傾向があることを証明するものであり、こうした傾向は「プラセボ反応」として説明することのできないものである。

・発症あるいは治療開始の時点において感染していることの明確な証拠がある。

・感染が発症してから後、当の疫症候群が少なくとも6ヵ月間存在している。

・当の感染は検査による証拠ですでに立証されている。

例5

ガランタミンの慢性疲労症候群（C F S）に対する効果に関する二重盲検交叉試験

被験者

例4あるいは例5に説明されている基準を満たしている慢性疲労症候群を呈している20名の患者。

方法

各患者に対して最低8週間にわたり投与を行った。患者を適切である用量において安定させるために最初の2週間の間に段階的に用量を増大させるスケジュールが組み込まれた。試験は8週間にわたり実施された。

11名の患者を無作為にガランタミン投与群に割り当て、残りの9名の患者に対してはプラセボの投与を行った。2週間の投与を行った後にもう一方の投与に切り換えることを選択するためにこの試験のプロトコルが臨床医に用意された。当の患者において2週間の治

治療が有益であるか否かに関する患者自身による評価から目を転じて、投与が開始されてから最初の2週間における臨床医による反応の評価を見た場合、この時点において無作為にプラセボ群に割り当てられた9名に患者はいずれもガランタミンの投与へと切りかえられたのに対して、ガランタミンの投与を受けていた11名の患者のうちわずかに1名がプラセボの投与へ切りかえられたに過ぎないことが認められた。このような差異（すなわち9名中9名に対して11名中1名）は極めて有意である（正確な $p=0.0006$ ）。特筆に値することはガランタミンの投与からプラセボの投与に切りかえられた1名の患者は、プラセボの投与を2週間受けた後に、反応を示さないことが認められ、そのためガランタミンの投与に戻されたということである。

表 6. 1

視覚的なアナログ尺度における平均値 (標準偏差)

尺度	投与薬剤 (人数)	投与開始時	1 週間後	2 週間後
睡眠障害	ガランタミン (11)	20.78 (2.13)	17.90 (2.25)	18.42 (2.09)
	プラセボ (9)	22.96 (1.34)	19.51 (2.44)	18.22 (2.86)
疲労	ガランタミン (11)	29.41 (1.64)	29.76 (1.70)	25.21 (2.32)
	プラセボ (9)	28.52 (1.97)	27.67 (2.28)	26.53 (1.77)
筋痛	ガランタミン (11)	17.58 (0.74)	15.95 (0.73)	13.58 (1.26)
	プラセボ (9)	17.26 (0.71)	16.03 (1.02)	14.69 (0.95)
作業能力 ／満足感	ガランタミン (11)	9.43 (1.17)	11.61 (1.28)	9.64 (1.61)
	プラセボ (9)	11.29 (0.99)	10.80 (1.36)	9.43 (1.21)
記憶	ガランタミン (11)	5.31 (0.93)	5.89 (0.90)	5.62 (0.90)
	プラセボ (9)	6.64 (0.75)	5.66 (0.81)	5.02 (0.81)
眩暈感	ガランタミン (11)	9.05 (1.26)	9.60 (1.79)	8.79 (1.81)
	プラセボ (9)	6.47 (1.51)	6.94 (1.78)	7.52 (2.01)

合計 8 週間の試験期間中に無作為にガランタミンの投与群に割り当てられた患者ならびにプラセボの投与から切り換えられた患者の双方を対象として、投与期間中におけるガランタミンの投与を受けたすべての患者の視覚的なアナログ尺度における変化に関して評価が行われた。そのデータは表 6. 2 に示されている。

表 6. 3

投与開始時 N=19	1 週間後 N=19	2 週間後 N=18	4 週間後 N=18	8 週間後 N=17
6.79 (0.36)	6.24 (0.40)	5.51 (0.43)	5.83 (0.40)	5.25 (0.31)

統計的分析の結果はこの変量に関する投与期間中の変化は有意であることを証明するものである ($F=4.356, 4/60, p<0.001$)。

認知失調に関する質問票 (Cognitive Failure Questionnaire) からのデータは投与開始時、投与開始から 6 週間後、8 週間後においてガランタミンの投与を受けていたすべての患者に関して入手されている。そのデータは表 6. 4 に示されている。

表 6. 4

投与開始時 N=19	4 週間後 N=17	8 週間後 N=17
47.74 (3.56)	40.94 (3.87)	38.47 (3.71)

統計的分析の結果はこの変量に関する投与期間中の変化は有意であることを証明するのである ($F=5.339, 2/30, p<0.001$)。

結論

表 6. 2

ガランタミンの投与を受けていた患者の
視覚的なアナログ尺度における平均値 (標準偏差)

尺度	投与開始時 N=19	1 週間後 N=19	2 週間後 N=19	4 週間後 N=18	8 週間後 N=17
睡眠障害	19.45 (1.83)	17.25 (1.68)	15.51 (1.91)	11.88 (1.85)	10.88 (1.93)
疲労	28.00 (1.28)	26.63 (1.77)	20.64 (2.09)	17.42 (2.15)	17.81 (2.21)
筋痛	16.32 (0.69)	14.25 (0.89)	11.24 (1.12)	12.01 (1.16)	10.51 (0.98)
作業	9.21 (0.83)	10.22 (1.07)	8.21 (1.17)	7.40 (1.25)	7.34 (1.12)
記憶	5.10 (0.64)	5.41 (0.61)	4.79 (0.69)	4.33 (0.70)	4.50 (0.65)
眩暈感	8.39 (1.18)	8.95 (1.40)	6.94 (1.40)	6.30 (1.32)	4.77 (1.23)

統計的に有意な投与期間中における変化が睡眠障害 ($p<0.001$)、疲労 ($p<0.001$)、筋痛 ($p<0.001$)、作業能力／満足感 ($p<0.001$)、ならびにおよび眩暈感 ($p<0.001$) を評価するための尺度において認められる。

視覚的な探索作業における平均反応時間に関するガランタミンの投与を受けて患者の比較データは以下の表 6. 3 に示されている通りである。

ここに示されたデータは CFS の治療においてガランタミンによる治療が効力を有していることを裏付ける明確で首尾一貫した証拠を与えるものであるものと考えられる。この証拠はこの投与が有益であるか否かに関する患者による全体的な自己評価の解釈から導き出されるものであり、また経験豊富な「投与内容を知らされていない」臨床医がプラセボ投与群のすべての患者をわずか 2 週間の投与の後に活性を有する薬剤の投与へと移したのに対してガランタミンの投与を受けていた患者のうち同じ時点でプラセボの投与に切り換えられた患者はわずか 1 名に過ぎなかったという事実から導き出されるものである。ガランタミンが有益な作用を有していることの別の証拠は視覚的探索作業 (集中力ならびに注意力に関する、有効であることが十分に証明されている試験) において有意な改善が認められたこと、ならびに認知失調を評価するために計画された質問票において改善が認められたことから導き出されたものである。

例 6

慢性遅延反応

方法

耳においてクリック刺激に由来する電位を被験者の顔部の外側に取り付けた電極を用いて測定する。一連の電位の配列は脳幹および脳からの成分を意味している。

被験者

うつ状態にある双極性うつ病を呈している患者、ならびに健康な人間。

要 約

ガラントミンを10mg含有している錠剤

結 果

図1A、1B、2A、2Bは錠剤の投与を受けた、あるいは受けていない、うつ状態の患者ならびに健康な人間からの電位を示したものである。

図1Aならびに図2Aから、うつ状態の患者においては、投与を受けていない場合の毒性脳幹反応はより小さなものであり、その振幅は投与を受けていない健康な人間の振幅と比較した場合にほぼ半分であることが認められる。

そのうえ、図1Aならびに図1Bから投与を受けていない患者と比較した場合にうつ状態にある投与を受けていた患者における振幅は劇的に増大することが認められる。

また、図2Aならびに図2Bから、電位は投与を受けていない人間から投与を受けていた人間へと変化していないことが認められる。

結 論

うつ状態にある人間における結果から、上述のようなガラントミンの投与が行われた後に電位が変化することが認められる。この事実はガラントミンは血液脳関門を通過する能力を有しているに違いないことを意味するものである。というのは、血液脳関門の「脂質」に位置している脳幹においてシナプスを阻害することが可能であるからである。

図の説明

図1Aはガラントミンの投与を受けていないうつ状態にある患者の聴覚性誘発反応を示したものである（うつ状態にあるそううつ病の患者）。

図1Bはガラントミン10mgを投与してから2時間後のうつ状態にある患者の聴覚性誘発反応を示したものである（図1Aと同じ患者）。

図2Aはガラントミンの投与を受けていない健康な人間の聴覚性誘発反応を示したものである。

図2Bはガラントミン10mgを投与してから2時間後の健康な人間の聴覚性誘発反応を示したものである。

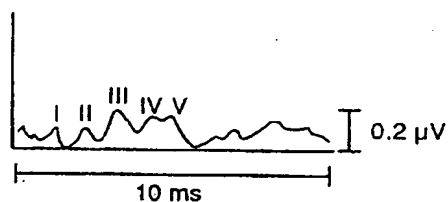


Fig. 1A

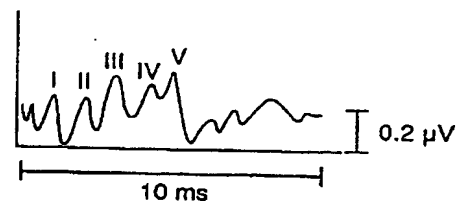


Fig. 2A

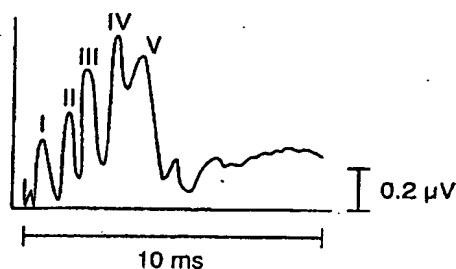


Fig. 1B

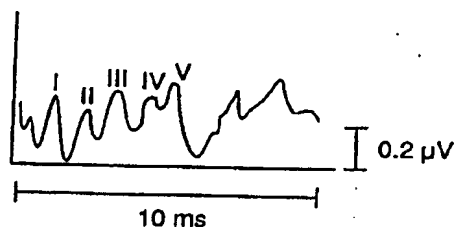


Fig. 2B

補正書の写し (翻訳文) 提出書 (特許法第184条の7第1項)

平成5年11月10日

特許庁長官 殿

1. 特許出願の表示 PCT/DK92/00180

2. 発明の名称 疲労症候群の治療

3. 特許出願人

住 所 デンマーク国 シャルロテンランド ディーケー-2820
ビンダスボルスベジ 18

氏 名 ブルグマン オレ (ほか1名)

国 籍 デンマーク国

4. 代理人

住 所 東京都港区虎ノ門1丁目15番7号
〒115 TG115ビル 8階
☎ (03) 3503-0091 (代表)

氏 名 井畑士 (8691) 重 野 剛

5. 補正書の提出年月日 1992年10月13日

6. 添付書類の目録

(1) 補正書の写し (翻訳文)

1通



ルビドスチグミン、ノルネオスチグミンならびにフバジン (bupropion), あるいはこれらのプロドラッグの中から選出されたものであるところの、請求項1〜6のいずれかに記載の使用法。

9. 当のコリンエステラーゼ阻害剤が実質的にニコチン性受容体の活性部位において選択的に作用を及ぼすアセチルコリンエステラーゼ阻害剤であるところの、請求項1に記載の使用法。

10. 当のアセチルコリンエステラーゼ阻害剤がブチリルコリンエステラーゼと比較してアセチルコリンエステラーゼに対して少なくとも10倍の選択性を有している阻害剤であるところの、請求項1に記載の使用法。

11. 当のアセチルコリンエステラーゼ阻害剤がブチリルコリンエステラーゼと比較してアセチルコリンエステラーゼに対して少なくとも20倍の選択性を有している阻害剤であるところの、請求項10に記載の使用法。

12. 当のアセチルコリンエステラーゼ阻害剤がブチリルコリンエステラーゼと比較してアセチルコリンエステラーゼに対して少なくとも40倍の選択性を有している阻害剤であるところの、請求項10に記載の使用法。

13. 健康な成人に対して10mgの量を投与した場合に当のアセチルコリンエステラーゼ阻害剤がその成人からの赤血球におけるアセチルコリンエステラーゼ活性を少なくとも40%阻害し、且つその成人からの赤血球におけるブチリルコリンエステラーゼを実質的に阻害することのない阻害剤であるところの、請求項9に記載の使用法。

請求の範囲

1. 疲労症候群を治療するための薬物として許容される組成物を調製するために、薬物として許容されるコリンエステラーゼ阻害剤あるいはそのプロドラッグを用いる使用法。

2. 当の疲労症候群が重篤の疲労症候群であるところの、請求項1に記載の使用法。

3. 当の疲労症候群が慢性疲労症候群であるところの、請求項1に記載の使用法。

4. 疲労症候群に加えて、慢性疲労症候群が神経障害、筋痛、気分に関する障害、集中力の欠如ならびに眩暈感の中から選ばれた一つ若しくは複数の症状を含むところの、請求項3に記載の使用法。

5. 当の疲労症候群が感染性疲労症候群であるところの、請求項1に記載の使用法。

6. 当の疲労症候群がヒト免疫不全症ウイルス (HIV) への感染に関連を有する疲労症候群であるところの、請求項1に記載の使用法。

7. 当の疲労症候群が予病前症に関連を有する疲労症候群であるところの、請求項1に記載の使用法。

8. 当のコリンエステラーゼ阻害剤がガラントミンおよびガラントミンの誘導体類、ノルガラントミン類およびノルガラントミンの誘導体類、エビガラントミンおよびエビガラントミンの誘導体類、フィソスチグミン、タクリンおよびタクリン系化合物、ファスシキュリン (fasciculins), メトリフオネート (metrifonate), ヘプチル-フィソスチグミン、ノ

14. 成人に対して10mgの量を投与した場合に当のアセチルコリンエステラーゼがその成人からの赤血球におけるアセチルコリンエステラーゼ活性を少なくとも50%阻害する阻害剤であるところの、請求項13に記載の使用法。

15. 当のコリンエステラーゼ阻害剤がヒトの血液脳関門を通過する能力を有している阻害剤であるところの、上記の各請求項のいずれかに記載の使用法。

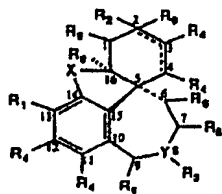
16. 人間に対して投与した場合に当のコリンエステラーゼ阻害剤が人間におけるコルチゾールのレベルを上昇させる阻害剤であるところの、上記の請求項のいずれかに記載の使用法。

17. コリンエステラーゼ阻害剤がガラントミン又はそれと同機能を有するものであるところの、請求項1に記載の使用法。

18. 機能的に等価の化合物が、血液脳関門を通過する能力を有しており、ブチリルコリンエステラーゼと比較してアセチルコリンエステラーゼに対して少なくとも10倍の選択性を有しているアセチルコリンエステラーゼ阻害剤である化合物であるところの、請求項17に記載の使用法。

19. 疲労症候群を治療するための薬物として許容される組成物を調製するためにガラントミンあるいはガラントミンの塩あるいはガラントミンの誘導体を使用する方法。

20. 当の化合物が一般式Iで示されるガラントミンの誘導体であるところの、請求項19に記載の使用法。



I

上式において点線は示されている一つ若しくは二つの位置において場合によっては二重結合が存在していることを意味しており、 R_1 および R_2 はそれぞれ別個に水素、水酸基、アミノ基ないしはアルキルアミノ基、シアノ基、スルフィドリル基、炭素原子が1〜6個のアルコキシ基、アルキルチオ基、アリールオキシ基、アリールチオ基、 R_3 が置換されているアリールオキシ基、 R_4 が置換されているアリールチオ基、アルアルコキシ基、脂肪族部分またはアリール部分が R_5 が置換されているか若しくは置換されていないところの脂肪族の基あるいはアリール・カルバミル基、アルアルキルチオ基、 R_6 が置換されているアルアルコキシ基、 R_7 が置換されているアルアルキルチオ基、アリールオキシメチル基、 R_8 が置換されているアリールオキシメチル基、アルカノイルオキシ基、水酸基が置換されたアルカノイルオキシ基、ベンゾイルオキシ基、 R_9 が置換されているベンゾイルオキシ基、アリールオキシカルボニル基、ならびに R_{10} が置換されているアリールオキシカルボニル基を含むグループの中から選ばれたものであり、 R_1 はまた最高で炭素数が14のアルキル基、あるいはヒドロキシメチル基であってもよく、 R_2 はまたカルボキシメチル基であってもよいが、ただし、 R_1 、あるいは R_2 がヒドロキシメチル基でない場合には少なくとも R_1 、または R_2 のいずれか一方が水酸基、アミノ基、またはアルキルアミノ基であることを条件とし、

R_3 は水素あるいは炭素数が1〜6のアルキル基であり、または R_3 が水酸基の場合には R_3 は式Iの一部であってもよく、その場合には R_3 は水素であり R_4 は結合部(Linking bond)であり、あるいは

R_3 および R_4 は合わさってセミカルバゾン形成していてもよく、

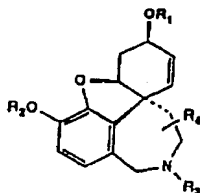
X は酸素あるいは NR_5 であり、

Y は酸素あるいはリンであり、

ならびにそのメチレンジオキシ誘導体であり、ただしこれは X が酸素である場合は、 R_5 は R_1 がメトキシ基であればメチル基ではなく、 R_5 は水酸基であり、そして R_6 はすべて水素であることを条件とするものであり、

あるいは、薬物として許容される酸が加えられた、これらの化合物の塩類、

21. 当の化合物が式IIの構造を有しているガランタミンあるいはガランタミンの誘導体であるところの、請求項19に記載の使用法、



II

R_6 は水素、炭素数が1〜6の直鎖または枝分かれしたアルキル基、シクロアルキルメチル基、フェニル基、 R_7 が置換されているフェニル基、アルキルフェニル基、 R_8 が置換されているアルキルフェニル基、 α -ないしは β -フリル基、 α -ないしは β -チエニル基、チエニル基、ビリジル基、ピラジニル基ならびにビリミジニル基の中から選択されるヘテロ環基、アルキルヘテロ環基、あるいは R_9 がアルキル基またはアルコキシ基であることを条件とする R_9 が置換されているヘテロ環基であり、

各 R_{10} は個別に水素、水酸基、スルフィドリル基、アルキル基、アリール基、アルアルキル基、アルコキシ基、メルカプトアルキル基、アリールオキシ基、チオアリールオキシ基、アルカリルオキシ(alkaryloxy)基、メルカプトアルカリルオキシ(mercaptalkaryloxy)基、ニトロ基、アミノ基、 R -アルキルアミノ基、 N -アリールアミノ基、 N -アルカリルアミノ(N -alkarylamino)基、フルオロ基、クロロ基、ブロモ基、ヨード基、トリメチルフルオロメチルの中から選択されるものであり、

R_{10} は R_4 と同じグループの中から選択され、

R_{11} は水素、ハロゲン、トリフルオロメチル基、あるいは炭素数が1〜4のアルキル基である、ただし、 R_{11} は7または9に位置しており、好ましくはハロゲンでないことを条件としており、

R_{12} は R_{10} と同じグループの中から選択されるか、あるいは炭素数が1〜2のヒドロキシアルキル基であってもよく、

R_{13} は水素あるいはヒドロキシメチル基であり、

上式において R_1 および R_2 は同一のもの若しくは異なるものであり、それぞれ水素原子あるいは低級アルカノイル基のようなアルキル基を意味しており、たとえばアセチル基であり、あるいはたとえばメチル、エチル、プロピルまたはイソプロピルなどの直鎖あるいは枝分かれしたアルキル基であり、

R_3 は直鎖または枝分かれしたアルキル基、アルケニル基あるいはアルカリル(alkaryl)基であり、これらの基は任意にハロゲン原子、あるいはシクロアルキル基、水酸基、アルコキシ基、ニトロ基、アミノ基、アミノアルキル基、アシルアミノ基、ヘテロアリール基、ヘテロアリールアルキル基、アロイル基、アロイルアルキル基、あるいはシアノ基により置き換えられるものであり、

R_4 は四つの環状骨格を形成している炭素の少なくとも一つに結合している水素原子あるいはハロゲン原子を意味しており、ただし R_4 が置換原子に隣接した位置に存在している場合は、 R_4 は好ましくはハロゲン原子、ならびにたとえば臭化水素酸塩、硫酸塩などのハロゲンの塩、硫酸メチルあるいはメチオグライドとは異なるものであることを条件とする、

22. ガランタミンの塩が臭化水素酸ガランタミンであるところの、請求項19〜21のいずれかに記載の使用法、

23. 当の緩衝剤が重塩の緩衝剤であるところの、請求項19〜22のいずれかに記載の使用法、

24. 当の緩衝剤が緩衝性緩衝剤であるところの、請求項23に記載の使用法、

いて非経口投与されるところの、請求項1～28のいずれかに記載の使用法。

26. 当の疲労症候群が感染後疲労症候群であるところの、請求項22に記載の使用法。

28. 当の疲労症候群が子煩前症に関連を有している疲労症候群であるところの、請求項22に記載の使用法。

30. コリンエステラーゼ阻害剤あるいはガランタミンあるいはガランタミンの塩あるいはガランタミンの誘導体と錠剤、カプセル、有効成分を有しているマイクロカプセルを内包している徐放性カプセル、溶液または懸濁液、経皮的に処置するための硬膏、あるいは坐剤である薬物組成物の形態において投与されるところの、請求項1〜29のいずれかに記載の使用法。

32. コリンエステラーゼ阻害剤が、たとえば1日あたり50〜300mgと書いた、1日あたり10〜500mgの範囲の具化水素酸ガラントミンと効力の等しい用量において投与されるところの、請求項31に記載の使用法。

33. コリンエステラーゼ阻害剤が1日あたり10～50mgの臭化水素酸ガラントミンと効力の等しい用量において、特に10～30mgの臭化水素酸ガラントミンと効力の等しい用量において投与されるところの、請求項32に記載の使用法。

34. コリンエステラーゼ阻害剤が1日あたり5～2000mgの異性水素酸ガランタミンと効力の等しい用量において経口投与されるところの、請求項1～29のいずれかに記載の使用法。

35. コリンエステラーゼ阻害剤が1日あたり10～500mgの臭化水素酸ガラントミンと効力の等しい用量において投与されるところの、請求項34に記載の使用法。

36. コリンエステラーゼ阻害剤が、たとえば1日あたり10〜30mgの臭化水素酸ガラ
ンタミンと言った、1日あたり10〜50mgの臭化水素酸ガラントミンと効力の等しい用
量において投与されるところの、請求項35に記載の使用法。

International Application No. PCT/DA 92/00160

Name, Degree, Etc.:

フロントページの続き

(51) Int. Cl. 8	識別記号	序内整理番号	F I
// A 6 1 K 31/66		8314 -4C	
37/64		8314 -4C	
C 0 7 D 471/08		7019 -4C	
487/04	1 3 7	7019 -4C	
487/06		7019 -4C	
491/06		7019 -4C	

(81) 指定国 EP(AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IT, LU, MC, NL, SE), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, SN, TD, TG), AT, AU, BB, BG, BR, CA, CH, CS, DE, DK, ES, FI, GB, HU, JP, KP, KR, LK, LU, MG, MN, MW, NL, NO, PL, RO, RU, SD, SE

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.